



TITLE:

胚細胞腫瘍患者に対する末梢血造血幹細胞採取法の検討

AUTHOR(S):

岡村, 菊夫; 水谷, 一夫; 服部, 良平; 後藤, 百万; 小野, 佳成; 大島, 伸一

CITATION:

岡村, 菊夫 ...[et al]. 胚細胞腫瘍患者に対する末梢血造血幹細胞採取法の検討. 泌尿器科紀要 2001, 47(6): 397-403

ISSUE DATE:

2001-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114546>

RIGHT:

胚細胞腫瘍患者に対する末梢血造血幹細胞採取法の検討

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 大島伸一教授)

岡村 菊夫*, 水谷 一夫, 服部 良平

後藤 百万, 小野 佳成, 大島 伸一

PERIPHERAL BLOOD STEM CELL HARVEST FOR PATIENTS
WITH GERM CELL TUMORS

Kikuo OKAMURA, Kazuo MIZUTANI, Ryohei HATTORI,

Momokazu GOTOH, Yoshinari ONO and Shinichi OHSHIMA

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

From January 1996 to December 1999, fifteen patients with germ cell tumors underwent peripheral blood stem cell harvest during 15 courses of bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP), 4 courses of etoposide, ifosfamide, cisplatin (VIP) and 3 courses of high-dose etoposide mobilization at Nagoya University Hospital. We performed 29 aphereses during BEP, eight during VIP, and six during high-dose etoposide. Although we were able to harvest $4.4 \times 10^6/\text{kg}$ of median CD34 positive cells per apheresis during BEP, the number of stem cells (more than $4 \times 10^6/\text{kg}$ of CD34 positive cells), which are needed for tandem high-dose chemotherapy, could not be obtained during four courses of BEP. For three patients in whom white blood cell counts at nadir were $2,000/\mu\text{L}$ or more, however, the required number of CD34 positive cells were harvested. VIP provided only $1.7 \times 10^6/\text{kg}$ of median CD34 positive cells per apheresis, while, $7.3 \times 10^6/\text{kg}$ of CD34 positive cells were harvested during high-dose etoposide mobilization. The dose of G-CSF was a significant factor for the number of CD34 positive cells harvested during BEP ($p=0.02$); however, there might be some relationship between the harvest and the number of the peripheral white blood cells on the day of apheresis ($p=0.08$), the day to start G-CSF ($p=0.13$), or the day to initiate apheresis ($p=0.27$).

Based on our experience, it is recommended that $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ of G-CSF should be started from the 14th or 15th day of BEP until the last apheresis and that aphereses should be performed between the 19th and 21st day, especially at the days when the peripheral white blood cell count increases beyond $10,000/\mu\text{L}$.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 397-403, 2001)

Key words : Poor-risk germ cell tumor, High-dose chemotherapy, Peripheral blood stem cell harvest

緒 言

BEP 療法や VIP 療法などの併用化学療法により胚細胞腫瘍の予後は著しく改善されたが¹⁾, poor-risk 症例に対して通常量の標準的化学療法を用いた場合の治癒率はせいぜい50%程度にしか期待できない¹⁻³⁾。そのため, poor-risk 症例に対しては自家骨髄移植を併用した大量化学療法が治療成績を改善させる方法として期待されるようになってきた⁴⁻⁶⁾。一方, 自家骨髄移植より末梢血造血幹細胞移植 (PBST: peripheral blood stem cell transplantation) の方が骨髄再構築が速やかで安全性が高いとする Beyer らの報告以来, 末梢血幹細胞移植が支持療法として一般的になりつつある⁷⁾。

われわれは治療成績の向上を目指して大量化学療法

を導入化学療法に組み込もうとする戦略を支持しているが⁸⁾, そのためには導入化学療法 1, 2 コースのうちに末梢血幹細胞を採取し (PBST: PBSC harvest), 冷凍保存しておかななくてはならない。PBST は人的にもコスト的にも負担の大きい処置であるので, 少ない採取回数で十分量の PBSC を採取できる方法の確立が望まれる。

今回, われわれはこれまでに行ってきた PBST を retrospective に検討し, 一定の知見を得たので報告する。

対 象 と 方 法

1) 対 象

1996年1月1日より1999年12月31日までの期間に名古屋大学医学部附属病院にて治療した胚細胞腫瘍15症例を対象とした (Table 1)。対象症例の年齢は, 18歳から49歳まで平均 29.9 ± 8.2 歳であった。セミノーマ

* 現 : 国立療養所中部病院

Table 1. Patients characteristics

No.	Age	Origin	Type	IGCCC	Metastatic sites	Objectives for PBSCH	Chemotherapy before PBSCH
1	31	RP	NSGCT	Intermed	Lung	Refractory	BEP3
2	25	Testis	NSGCT	Poor	Lung, RP, liver, spleen	Frontline	BEP1
3	18	Med	SGCT	Good	SCLN, heart	Frontline-consolidation	/
4	49	Testis	SGCT	/	Cerebrum	Recurrent	BEP3, VIP2, Radiation
5	22	Testis	NSGCT	Poor	SCLN, RP, adrenal, liver	Frontline*	BEP1, VIP1
6	31	Testis	NSGCT	Good	Lung, RP	Frontline-refractory	/
7	33	Testis	NSGCT	/	Lung, RP	Recurrent	BEP3, VIP3, RPLND
8	22	Testis	NSGCT	Poor	Lung, med, RP, liver	Frontline	BEP2
9	40	Testis	SGCT	Good	Lung, RP	Frontline*	/
10	23	Testis	NSGCT	Intermed	Lung, RP	Frontline-refractory	BEP1
11	35	Testis	NSGCT	Intermed	Lung, RP, SCLN, AXLN	Frontline-refractory	/
12	38	Testis	NSGCT	Poor	RP	Frontline	BEP1
13	27	Testis	NSGCT	Poor	RP, liver	Frontline	/
14	24	Testis	NSGCT	Poor	RP, SCLN	Frontline*	/
15	30	Testis	NSGCT	Poor	Lung, RP, SCLN	Frontline*	/

IGCCC: international germ cell consensus criteria, PBSCH: peripheral blood stem cell harvest, RP: retroperitoneum, med: mediastinum, NSGCT: nonseminomatous germ cell tumor, SGCT: seminomatous germ cell tumor, Intermed: intermediate-prognosis, SCLN: supraclavicular lymph nodes, AX: axillary lymph nodes. *: High-dose chemotherapy was not done because of tumor-marker normalization.

が3例, 非セミノーマが12例であり, 精巣原発が13例, 後腹膜, 縦隔原発がそれぞれ1例ずつであり, PBSCHの目的は, 1) 再発性腫瘍に対する大量化学療法の準備(2例), 2) 他院での導入化学療法3コース後, 腫瘍マーカーが1カ月以内に上昇した抵抗性腫瘍に対する大量化学療法の準備(1例), 3) 導入化学療法に組み込まれた大量化学療法の準備(International Germ Cell Consensus Classification¹⁾上, good prognosis: 3例, intermediate-prognosis: 3例, poor-prognosis: 7例)であった。

PBSCH前の化学療法歴は, なしが7例, BEP (bleomycin 30 mg/body \times 3, etoposide 100 mg/m² \times 5, cisplatin 20 mg/m² \times 5) 1コースのみが3例, BEP 2コースと3コースがそれぞれ1例, BEP 1コース+VIP (etoposide 75 mg/m² \times 5, ifosfamide 1.2 g/m² \times 5, cisplatin 20 mg/m² \times 5) 1コースが1例, BEP 3コースおよびVIP 2コース以上の救済療法が2例であった。計22コースの化学療法中に43回のアフエーシスを施行した。BEP療法中にPBSCHを行ったのが12例15コース(アフエーシス回数: 29回)で, VIP療法中が3例4コース(同: 8回), etoposide大量療法が3例3コース(同: 6回)であった。

2) PBSCHの方法

骨髓機能回復期に1~3回(中央値2回)のPBSCHを行った。原則として, 末梢白血球数がnadirに入ったところよりG-CSFの皮下投与を開始し, 2回目のアフエーシスの朝まで投与した。

血液成分分離装置(Fresenius社AS104)を用いて,

3~4時間のうちに血液およそ10lを処理し, リンパ球分画を採取した。採取液の1部は, CD34陽性細胞の単核球全体に対する比を求めるためflow cytometry検査に提出した。バッグ遠心法によりさらに血小板を除き, 得られたbuffy coatを等量のRPMI 1,640培養液に再浮遊させた。25%ヒト血清albumin添加CP-1溶液を加えて単核浮遊液中のhydroxyethyl starch (HES)が6%に, dimethyl sulfoxide (DMSO)が5%に, ヒト血清アルブミンが4%になるよう調整し, 液体窒素中に凍結保存した。

3) 統計学的手法

代表される値は, 平均値または中央値を用いて表示した。2群間の比較にはノンパラメトリックな手法を用い, Mann-Whitney U testを用いて検定を行った。

結 果

1) BEP療法時のPBSCH

Table 2に15コースのBEP療法時におけるPBSCHの成績を示した。白血球および血小板のnadirは中央値で1,800(800~2,600)/ μ l, 4.6(1.7~17.0) $\times 10^4$ / μ lで, nadirまでの期間はそれぞれ11(10~16)日, 16(13~19)日であった。使用されたG-CSFとしては, filgrastimが延べ3例, lenograstimが2例, nartograstimが9例であり, 投与量が75~100 μ gであったのが延べ4例, その倍量またはそれ以上の150~250 μ gは10例であった。G-CSFを使用しなかった症例は1例あった。Day 11またはday 12にG-CSFを開始したのが8例, day 14またはday 15に開始したのが5例であった。G-CSFを

Table 2. Results of peripheral blood stem cell harvest

No.	Chemotherapy (course)	G-CSF (μg)	Nadir of WBC/ μl (day)	Nadir of Platelet $10^4/\mu\text{l}$ (day)	Duration of G-CSF (day)	Harvest (day)	WBC count on harvest ($/\mu\text{l}$)	Platelet count on harvest ($10^4/\mu\text{l}$)	CD34 positive cells ($10^6/\text{kg}$)	Total CD34 positive cells ($10^6/\text{kg}$)
1	BEP (4)	/	900 (14)	1.7 (18)	/	14, 15	1,100, 900	2.9, 3.0	0.7+ 0.2	0.9
2	BEP (2)	Filgrastim (150)	2,600 (12)	17.0 (14)	14-20	19, 20	12,300, NA	25.9, NA	13.3+29.4	42.7
3	BEP (1)	Nartograstim (100)	1,900 (11)	13.7 (18)	11-17	16, 17	4,800, 12,000	20.5, 13.7	1.8+ 4.4	6.2
6	BEP (1)	Lenograstim (100)	2,000 (10)	5.2 (17)	11-16	16, 17	4,200, 6,000	4.9, 5.2	3.1+ 1.3	4.4
6*	BEP (2)	Filgrastim (150)	1,900 (12)	3.9 (17)	12-17	16, 17	7,600, 6,200	4.3, 3.9	3.5+ 6.0	9.5
8	BEP (2)	Lenograstim (250)	1,100 (14)	8.9 (13)	14-20	19, 20	16,200, 13,800	16.0, 13.8	9.5+ 8.1	17.6
9	BEP (1)	Nartograstim (100)	1,600 (16)	8.0 (16)	12-22	20	10,600	13.1	3.3	3.3
10	BEP (2)	Filgrastim (75)	1,600 (10)	5.8 (16)	11-21	20, 21	14,100, 19,600	21.1, 20.9	0.4+ 0.5	0.9
10*	BEP (3)	Nartograstim (250)	1,800 (11)	2.5 (16)	13-22	21, 22	5,000, 10,700	10.1, 16.1	0.4+ 0.6	1.0
11	BEP (1)	Nartograstim (250)	1,800 (11)	3.0 (19)	15-21	20, 21	10,500, 18,300	4.2, 5.7	59.3+80.9	140.2
12	BEP (2)	Nartograstim (250)	2,200 (14)	6.4 (15)	11-20	19, 20	23,200, 38,600	14.6, 14.6	5.3+13.7	19.0
13	BEP (1)	Nartograstim (250)	800 (16)	4.7 (15)	15-21	20, 21	12,700, 26,000	9.1, 9.4	13.7+17.6	31.3
14	BEP (1)	Nartograstim (250)	1,000 (11)	2.8 (18)	11-21	20, 21	32,400, 37,400	9.7, 11.5	26.7+11.6	38.3
15	BEP (1)	Nartograstim (250)	1,800 (11)	4.5 (16)	14-25	19, 20, 25	8,300, 5,600, 22,600	5.3, 4.5, 18.2	0.5+0.4+2.3	3.2
15*	BEP (2)	Nartograstim (250)	1,200 (11)	2.0 (15)	12-22	22	48,600	16.4	13.3	13.3
1*	VIP (1)	Filgrastim (150)	200 (11)	0.9 (15)	12-20	18, 21	24,400, 17,600	3.5, 7.6	2.3+ 2.1	4.4
4	VIP (3)	Nartograstim (100)	500 (13)	2.6 (13)	11-21	20, 21	8,500, 10,800	4.4, 4.4	1.6+ 1.7	3.3
5	VIP (3)	Nartograstim (100)	2,800 (12)	8.0 (15)	12-21	17, 21	4,900, 9,000	8.6, 14.2	0.3+ 3.6	3.9
5*	VIP (4)	Nartograstim (100)	1,800 (14)	5.1 (18)	11-21	22, 23	3,800, 5,400	6.7, 6.6	0.7+ 1.6	2.3
5**	HD-VP16	Nartograstim (250)	600 (11)	2.1 (15)	11-19	18, 21	32,100, 19,300	6.8, 11.8	10.4+ 1.3	11.7
7	HD-VP16	Lenograstim (250)	300 (9)	2.5 (15)	11-18	17, 18	7,800, 17,100	10.0, 8.1	14.6+ 6.7	21.3
10**	HD-VP16	Nartograstim (250)	500 (9)	2.1 (15)	10-18	17, 18	4,700, 4,500	7.2, 8.1	6.7+ 7.9	14.6

*: the second PBSCT, **: the third PBSCT.

使用しなかった症例1を除く計29回のアフェレーシス時の白血球数の中央値は12,300 (4,200~48,600)/ μ l, 血小板数は11.5 (3.9~25.9) $\times 10^4$ / μ lであり, 採取された総CD34陽性細胞の中央値は9.5 (0.9~140.2) $\times 10^6$ /kg, 1回のアフェレーシスあたりでは4.4 (0.4~80.9) $\times 10^6$ /kgであった。

Nadirの程度 (WBC $\geq 1,800$ / μ l vs $< 1,800$ / μ l, 血小板 $\geq 4.6 \times 10^4$ / μ l vs $< 4.6 \times 10^4$ / μ l), G-CSFの投与開始日 (day 11, 12 vs day 14, 15), 投与量 (75~100 μ g vs 150~250 μ g), 採取日 (day 16~18 vs day 19以降), 採取日の末梢白血球数 ($\geq 10,000$ / μ l vs $< 10,000$ / μ l), 血小板数 ($\geq 10.0 \times 10^4$ / μ l vs $< 10.0 \times 10^4$ / μ l) による採取CD34陽性細胞数の検討では, G-

CSF投与量 ($p=0.02$) のみ有意であった (Table 3)。

Fig. 1にBEP療法を施行した15症例の末梢白血球数の推移を示す。G-CSFの投与開始後, 8例でいったん上昇した白血球数がday 16~18で下降していた。

2) VIP療法時のPBSCH (Table 2)

Nadirにおける末梢白血球数は200~2,800/ μ l, 血小板数は0.9~8 $\times 10^4$ / μ lであった。G-CSFはday 11またはday 12に投与を開始し, アフェレーシスはday 18~23にかけて施行された。採取日の末梢白血球数は3,800~24,400/ μ l, 血小板数は3.5~14.2 $\times 10^4$ / μ lであり, アフェレーシス1回あたりに採取されるCD34陽性細胞数の中央値は1.7 $\times 10^6$ /kgで

Table 3. Factors related to harvested CD34-positive cells during BEP chemotherapy

		採取1回あたりのCD34陽性細胞 ($\times 10^6$ /kg)	P値
Nadirにおける末梢白血球数	$\geq 1,800$ / μ l	13.3 (0.4-80.9)	0.57
	$< 1,800$ / μ l	10.2 (0.4-26.7)	
Nadirにおける末梢血小板数	$\geq 46,000$ / μ l	8.4 (0.4-29.4)	0.88
	$< 46,000$ / μ l	17.2 (0.4-80.9)	
G-CSFの開始時期	day 11, 12	6.8 (0.4-26.7)	0.13
	day 14, 15	21.4 (0.4-80.9)	
G-CSF投与量	75-100 μ g	2.1 (0.4- 4.4)	0.02
	150-250 μ g	15.9 (0.4-80.9)	
アフェレーシス開始時期	day 16-18	3.4 (1.3- 6.0)	0.27
	day 19以後	14.8 (0.4-80.9)	
採取日における末梢白血球数	$\geq 10,000$ / μ l	15.8 (0.4-80.9)	0.08
	$< 10,000$ / μ l	2.1 (0.4-59.3)	
採取日における末梢血小板数	$\geq 100,000$ / μ l	6.3 (0.4-29.4)	0.61
	$< 100,000$ / μ l	17.8 (0.4-80.9)	

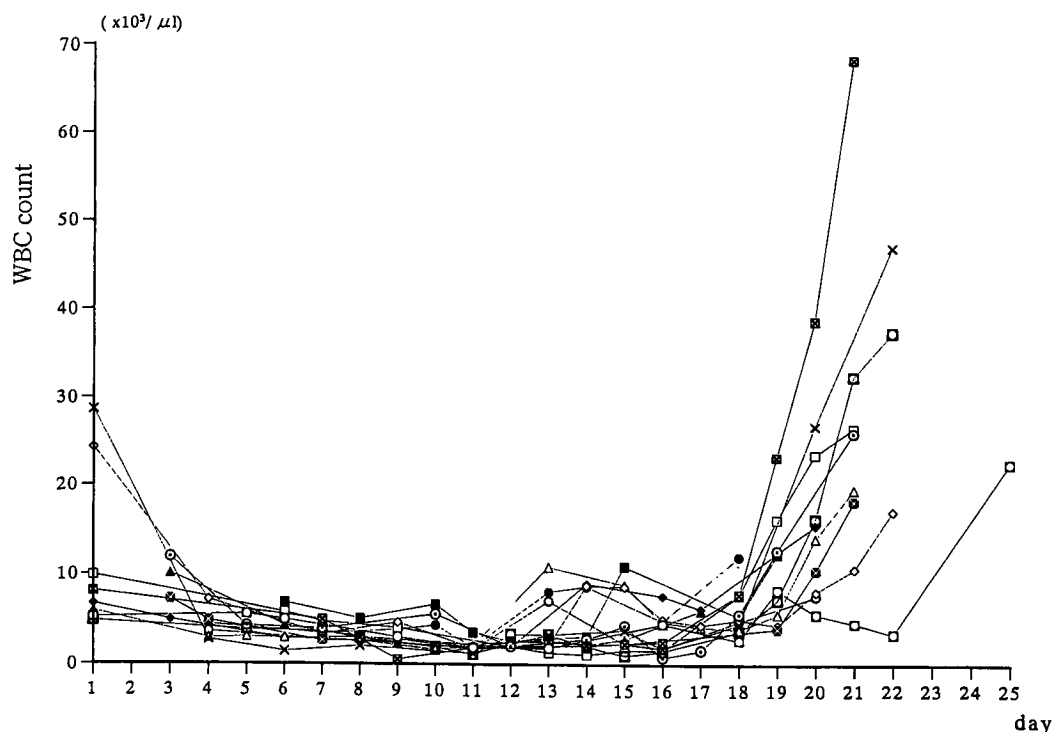


Fig. 1. Peripheral white blood cell counts during BEP chemotherapy.

あった。

3) Etoposide 大量療法時の PBSCH (Table 2)

Nadir における末梢白血球数は $300\sim600/\mu\text{l}$, 血小板数は $2.1\sim2.5\times10^4/\mu\text{l}$, G-CSF の投与開始は day 10~11 であり, 各症例とも day 17~21 にかけて2回のアフェレーシスを行った。採取日における末梢白血球数は $4,500\sim32,100/\mu\text{l}$, 血小板数は $6.8\sim11.8\times10^4/\mu\text{l}$ であり, アフェレーシス1回あたりの採取 CD34 陽性細胞数の中央値は $7.3\times10^6/\text{kg}$ であった。

考 察

1980年代後半以降, 抵抗性あるいは再発性胚細胞腫瘍に対して大量化学療法の有用性が示されるようになってきた^{4,5)}。通常量化学療法を頻回に受けてきた患者では毒性がきわめて強く発現することを鑑み, 大量化学療法を導入化学療法に組み入れようとする戦略も現れてきた⁶⁾。そのようなプロトコールでは, 1) poor-risk 胚細胞腫瘍患者の治療成績を向上させる可能性のあること, 2) 毒性が軽減されること, 3) 治療期間が短縮できることといった利点がある反面, 1) 通常量化学療法では治癒の期待できない患者の選別方法に関してコンセンサスが得られていないこと, 2) コストの面で高額となることなどが欠点としてあげられる。

治療を滞りなく行うためには, 導入化学療法1, 2コースで2回の大量化学療法を可能とするだけの PBSC (CD34 陽性細胞として $2\sim5\times10^6/\text{kg}$ 以上 \times 2回) を採取しておく必要がある。一方, 導入化学療法で腫瘍マーカーが生物学的半減期にしたがって正常化すれば大量化学療法は行わないことになるので⁸⁾, 採取にかかわるコストを最小限にすることも考えていかなければならない。

中川は BEP 療法以前に G-CSF を併用した大量のエトポジット単剤投与による末梢幹細胞動員法を報告しているが⁹⁾, われわれは Yamada らと同様, 抗腫瘍効果の観点から導入化学療法中に行うべきものではないと考えている¹⁰⁾。しかし, etoposide 単剤大量療法は骨髓抑制からの回復時期が一定しており, 1回のアフェレーシスだけでも2回の大量療法を行いうる CD34 陽性細胞採取を可能とする優れた方法であることが, われわれの検討においても確認できた。その能力は BEP, VIP 療法中必要量の幹細胞を採取できなかった症例においてこそ発揮されるべきであろう。なお, 今回の検討では中川の報告にしたがって etoposide $2,000\text{ mg}/\text{m}^2$ を使用したが, Kanfer らは etoposide の投与量は $1,600\text{ mg}/\text{m}^2$ であっても $2,000\text{ mg}/\text{m}^2$ と同等の効果があると報告している¹¹⁾。

従来より, BEP 療法は骨髓抑制が弱く幹細胞の採取量は満足の行くものではないとされてきた。実際,

中川らは白血球数が $1,000/\mu\text{l}$ 以下とならなければ採取不能と判断しアフェレーシスを行っていない¹²⁾。

しかし, 今回の検討では, nadir における末梢白血球数が $2,000/\mu\text{l}$ 以上であった3症例とも2回の大量療法を可能とする $4\times10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞の採取が可能であった。BEP 療法中のアフェレーシス1回による CD34 陽性細胞採取量の中央値は $9.5\times10^6/\text{kg}$ であり, Yamada らの $11.2\times10^6/\text{kg}$ と同様, 満足のいくものであったが¹⁰⁾, nadir 時の末梢白血球数が $2,000/\mu\text{l}$ 未満となっても必要な幹細胞が採取できない症例が存在した。個人差は著しく, G-CSF を使用しなかった1例 (No. 1) を除いた延べ14例中10例 (71%) においてしか1コースの PBSCH で $4\times10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞を採取しえなかった。BEP による PBSCH では採取の難しい症例があることを念頭にに入れておかねばならない。

導入 BEP 療法中の PBSCH に関して, 費用効率性を考える必要がある。今回の検討では, CD34 陽性細胞採取量と関係する因子として G-CSF の投与量のみが有意であったが, 採取日における末梢白血球数, G-CSF の開始時期, アフェレーシス開始時期も十分に考慮すべきである。

G-CSF の至適投与量に関して定説はないが, われわれを含めて多くの施設で $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度の G-CSF が使用されている^{9,10,13)}。Kohnno らは投与法を工夫することにより $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度の低容量の G-CSF でも十分量の PBSC 採取が可能と述べているが¹⁴⁾, 彼らの方法では2回以上の化学療法で数回のアフェレーシスが必要である。より少ないアフェレーシスで十分量が採取できる方が良いことはいまでもなく, 今回の検討でも $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度の G-CSF の投与は必要であろうと思われる。

当初, われわれは BEP 療法では day 16~18 が PBSCH の最適時期と考えていた。しかし, この時期における CD34 陽性細胞採取数の中央値は $3.4\times10^6/\text{kg}$ であり, day 19 以後での $14.8\times10^6/\text{kg}$ に比較すると少量であった。Fig. 1 は BEP 療法中の末梢白血球数の動向を調べたものであるが, G-CSF 投与開始後, 約半数の症例でいったん増加した白血球が day 16~18 で減少する。このことから day 19~21 が真の骨髓回復期にあたり, アフェレーシスに適当であると考えられた。また, 今回の検討で, No. 16 の症例のように day 25 においてなお day 19, 20 より多くの幹細胞採取が可能な症例があることもわかった。

岡野らは, 末梢白血球数 $10,000/\mu\text{l}$ 以上をアフェレーシスの開始時期の目安としている¹⁵⁾。われわれの検討でも, これも1つの指標となると考えられた。しかし, Fig. 1 から明らかなように day 19 あたりで末梢白血球数 $10,000/\mu\text{l}$ 以上となっており, 採取時

期は化学療法の開始日から算定して行ったほうが計画が立てやすいといえる。

G-CSF の投与時期に関しては, day 11, 12 で投与を開始した症例のアフェレーシス 1 回あたりの CD34 陽性細胞採取量は $6.8 \times 10^6/\text{kg}$, day 14, 15 で開始した症例では $21.4 \times 10^6/\text{kg}$ であった。BEP 療法では末梢白血球数が $1,000/\mu\text{l}$ 以下になるような強烈な白血球減少は稀であり, day 19 以降に採取を行うのなら day 14 または day 15 に G-CSF 投与を開始したほうが効率が良いと考えられた。

VIP 療法により PBSCH を行った 3 症例では, 1 回の化学療法で採取された CD34 陽性細胞の中央値は $1.7 \times 10^6/\text{kg}$ であり, BEP 療法に比べて採取効率は良くなかった。No. 6 以外の症例は既に 3 コース以上の化学療法を受けていたが, No. 6 の症例は BEP 1 コースのあとの VIP 療法中に施行したものであり, 前治療歴だけの問題ではないと考えられる。Dazzi らも VIP 療法による幹細胞動員作用は満足のものではなかったと述べている¹⁶⁾。骨髓抑制が強いにもかかわらず幹細胞動員作用が十分でない理由は明らかではないが, 各薬剤の骨髓回復時期が同期せず急激な回復が起りにくいのではないかと推測される。

治療効果の観点からは BEP 療法後の再発症例であれば VIP 療法は選択すべきであり, 骨髓回復期に PBSCH を試みるべきであろう。今回の検討では適切な採取時期を決定できなかったが, day 21 より遅いタイミングが良いのかもしれない。ただし, dose intensity は下がることになるので, 治療効果の面からは大きな問題となる。大量化学療法が必要な難治性症例で, VIP 療法中に必要量の幹細胞が採取できない場合には大量の etoposide 療法による幹細胞動員を行うのが良いと考えられた。

結 語

胚細胞腫瘍 15 症例に対して施行した 22 回の化学療法中, 骨髓回復期に計 43 回の末梢血幹細胞採取 (PBSCH) を施行した。採取に用いられた化学療法は, BEP 療法が 15 コース (アフェレーシス: 29 回), VIP 療法 4 コース (同: 8 回), 大量エトポシド療法 3 コース (同: 6 回) であった。2 回の大量療法に必要な CD34 陽性細胞数を $4 \times 10^6/\text{kg}$ とすると, BEP 療法 4 回 (29%) で必要量の幹細胞を採取できなかった。しかし, nadir における末梢白血球数が $2,000/\text{ml}$ 以上であっても必要量の採取は可能であった。BEP 療法時には, day 14, 15 から $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の G-CSF を採取日まで投与し, day 19~21 にアフェレーシスを行うのが良いと考えられた。VIP 療法では, 1 回のアフェレーシスあたり $1.7 \times 10^6/\text{kg}$ の CD34 陽

性細胞しか採取できなかった。大量エトポシド療法は骨髓回復時期のばらつきが少なく, 1 回のアフェレーシスあたり $7.9 \times 10^6/\text{kg}$ の CD34 陽性細胞を採取できた。大量エトポシド療法は, BEP, VIP 中に必要量が採取できない場合には, きわめて有用な幹細胞動員方法であると考えられた。

文 献

- 1) International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 2) 岡村菊夫, 高士宗久, 日比初紀, ほか: Poor-risk 非セミノーマ胚細胞腫瘍の臨床的検討. *泌尿紀要* **44**: 265-272, 1998
- 3) Nichols CR, Catalano PJ, Crawford D, et al.: Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* **16**: 1287-1293, 1998
- 4) Broun ER, Nichols CR, Gize G, et al.: Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* **79**: 1605-1610, 1997
- 5) Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al.: High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* **12**: 1223-1231, 1994
- 6) Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al.: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* **15**: 2546-2552, 1997
- 7) Beyer J, Schwella NJ, Zingsem JI, et al.: Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* **13**: 1328-1335, 1995
- 8) 岡村菊夫, 弓場 宏, 水谷一夫, ほか: Poor-risk 胚細胞腫瘍に対する末梢血幹細胞移植併用大量化学療法. *泌尿紀要* **45**: 793-798, 1999
- 9) 中川修一, 杉本浩造, 三神一哉, ほか: 難治性精巣腫瘍に対する etoposide 大量療法を用いた効率的な自家末梢血幹細胞採取法の確立. *日泌尿会誌* **85**: 571-578, 1994
- 10) Yamada Y, Hara I, Gohji K, et al.: Efficacy of first-line bleomycin, etoposide, and cisplatin chemo-

- therapy for peripheral blood stem cell mobilizaion in patients with germ cell cancer. *Int J Clin Oncol* **3**: 147-151, 1998
- 11) Kanfer EJ, McGuigan D and Samson D: High-dose etoposide with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of peripheral blood progenitor cells: efficacy and toxicity at three dose levels. *Br J Cancer* **78**: 928-932, 1998
 - 12) 中川修一, 藺田精昭, 杉本浩造, ほか: 精巣腫瘍における BEP 療法を用いた末梢血幹細胞採取法. *日癌治療会誌* **32**: 385-391, 1997
 - 13) 日置琢一, 山田泰司, 小川和彦, ほか: 精巣腫瘍に対する BEP 療法施行中の末梢血 CD34 陽性細胞の推移と末梢血幹細胞採取時期の検討. *日泌尿会誌* **91**: 14-20, 2000
 - 14) Kohno A, Takeyama K, Narabayashi M, et al.: Low-dose granulocyte colony-stimulating factor enables the efficient collection of peripheral blood stem cells after disease-oriented, conventional-dose chemotherapy for breast cancer, malignant lymphoma and germ cell tumor. *Bone Marrow Transplant* **15**: 49-54, 1995
 - 15) 岡野達弥, 古谷雄三, 伊関 徹, ほか: 進行性精巣腫瘍に対する大量化学療法における自己末梢血幹細胞移植の検討. *自己輸血* **11**: 1-8, 1998
 - 16) Dazzi C, Cariello A, Rosti G, et al.: Peripheral blood progenitor cell (PBPC) mobilization in heavily pretreated patients with germ cell tumors: a report of 34 cases. *Bone Marrow Transplant* **23**: 529-532, 1999

(Received on August 16, 2000)

(Accepted on December 5, 2000)